



敗血症副腎不全ラットモデルを用いた敗血症に対する鉍質コルチコイド補充療法の研究

著者	外山 裕章
号	78
学位授与番号	3418
URL	http://hdl.handle.net/10097/45938

氏 名（本籍）	と 外	やま 山	ひろ 裕	あき 章
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 第 3 4 1 8 号			
学位授与年月日	平 成 20 年 9 月 10 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	平 成 7 年 3 月 24 日 東北大学医学部医学科 卒業			
学 位 論 文 題 目	敗血症副腎不全ラットモデルを用いた敗血症に対する鉍質コルチコイド補充療法の研究			

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 加 藤 正 人	教授 近 藤 丘
	教授 舘 正 弘	

論文内容要旨

重症敗血症患者では相対的副腎不全を呈しやすいため、糖質コルチコイド補充療法が確立されつつある。相対的副腎不全を呈した重症敗血症患者では Hyperreninemic hypoaldosteronism も呈しやすく、この場合は急性腎不全を合併しやすい。この腎機能悪化の機序は不明であり、低アルドステロン血症も病態に関与している可能性がある。副腎不全と Hyperreninemic hypoaldosteronism を呈した重症敗血症患者に対する薬物療法を検討する目的で、両側副腎摘出ラットにアルドステロン（鉱質コルチコイド）、デキサメサゾン（糖質コルチコイド）、食塩水、又はそれらの組み合わせ投与による治療を行った後にエンドトキシンを腹腔内に投与するラット敗血症副腎不全治療モデルを作成し、予後や生理学的・病理組織学的検討を行った。

ラット敗血症副腎不全モデルに対する、糖質または鉱質コルチコイド単独の補充療法では死亡個体が出現し、鉱質コルチコイドと糖質コルチコイド両者の補充療法では生存率は100%であった。従って、抗炎症作用を代表とする糖質コルチコイド作用単独では100%の生存は不可能であり、また、血漿ナトリウム保持による循環血液量維持を代表とする鉱質コルチコイド作用単独でも100%の生存は不可能であり、糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドの両者が存在することにより出現する生理作用が生存に関与していると考えられた。また、アルドステロンの作用は生理食塩水補充では代償不能であることも示された。アルドステロンと糖質コルチコイドの両者が、敗血症副腎不全状態での100%の生存に必須であることが示された。

審 査 結 果 の 要 旨

敗血症患者では相対的副腎不全を呈しやすいため、糖質コルチコイド補充療法が確立されつつある。相対的副腎不全を呈した重症敗血症患者では Hyperreminemic hypoaldosteronism を呈しやすく、この場合は急性腎不全を合併しやすい。この腎機能悪化の機序は不明であり、低アルドステロン血症も病態生理に関与している可能性がある。

本研究では副腎不全と Hyperreminemic hypoaldosteronism を呈した敗血症患者に対する薬物療法を検討する目的で、両側副腎摘出ラットにアルドステロン（鉱質コルチコイド）、デキサメサゾン（糖質コルチコイド）、食塩水、または、それらの組み合わせ投与による治療を行った後にエンドトキシンを腹腔内に投与する、ラット敗血症副腎不全モデルを作成し、その予後や生理学的および病理学的検討をおこなった。

ラット敗血症副腎不全モデルに対して、糖質または鉱質コルチコイド単独の補充療法を行った結果、死亡個体が出現した一方、鉱質コルチコイドと糖質コルチコイドとの両者を投与した補充療法では生存率は100%であった。したがって、抗炎症作用を主な作用とする糖質コルチコイド単独では生存は不可能であること、また、血漿ナトリウム保持による循環血液量維持を主な作用とする鉱質コルチコイド単独でも生存はできないことが明らかになり、糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドの両者が生存に必要な生理作用に関与していることが示唆された。

今後、両者の併用による作用機序の解明や、臨床応用のための投与時期、経路、用量についても検討が必要になると考えられる。本研究は、鉱質コルチコイドを糖質コルチコイドに加える併用補充療法により、ヒトにおいても重症敗血症の予後を改善する可能性を示唆した点に意義がある。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

